

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1963

THÈSE

n° 549

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Jacques GARREAU

Né le 1 Juin 1936 à Rennes (I. et V.)

Présentée et soutenue publiquement le :

1963

CONTRIBUTION A LA DESCRIPTION

DU SYNDROME DE HASHIMOTO

(Sur 12 observations et 4 cas frontières)

Président : Mr. LAMY, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V^e

ANNEE 1963

THÈSE

n°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Jacques GARREAU

Né le 1 Juin 1936 à Rennes (I. et V.)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A LA DESCRIPTION

DU SYNDROME DE HASHIMOTO

(Sur 12 observations et 4 cas frontières)

Président : Mr. LAMY, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V^e



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN **Léon BINET.**

Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR } **Gaston CORDIER**

2^e ASSESSEUR } **Paul CASTAIGNE**

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.)
	{ SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.)
	{ BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.)
	{ DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.)
	{ POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin LEGER (L.)
	Cochin ABOULKER (P.)
	Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	Pitié CORDIER (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière SICARD (A.)
	Tenon OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pieuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut MILLIEZ (P.)
	Broussais LENÈGRE (J.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Lariboisière SÈZE (S. de)
	Pitié DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes) MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Sémiologie médicale	DOMART (A.)
Sémiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trucseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) pr. s. ch.	Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (M ^{me} P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORGEI (L.) PAILLAS (J.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)	Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)	Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) GERBONNET (G.) CHATELIN (G.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-D'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biochimie médicale	BAGLIOU EL. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUII (J.) JEROME (H.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.)	Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICIIEI (G.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)		AUSANNNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRIÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHI (Cl.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MAGREZ (G.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)		LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MONTICOMALI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Electro-Radiologie	LEDoux-LIBARD (G.)		
Hématologie	BESSIS (M.) BULSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)		
Histologie	COUARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)		
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-BURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRE (E.)		
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.)	Pathologie médicale	
Médecine légale	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)		
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)		
Neurologie	LAPRESLE (J.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)		
Obstétrique	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)	Pédiatrie-Puériculture	
Ophthalmologie			

	MM.		MM.
Pharmacologie	{ BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
Physiologie	{ pr. s. ch. DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) DOUGEROT (L.), m. conf.	Psychiatrie infantile	{ DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Physique médicale	{ pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.	Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Pneumo phtisiologie	{ KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)	Stomatologie	{ CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{me} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
		Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
		Urologie	{ AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	{ PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)	{ BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)	
Conservateur en Chef de la Bibliothèque		
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	{ M. le Docteur HAHN (A.)	
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)	
Bibliothécaire	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A ma femme

A mes parents

A mes amis

Philippe Lemant

Dominique Ogée

Yves Hubin

A Monsieur LUMBROSO
Médecin Assistant de l'Hôpital Hecker

Qui nous a suggéré ce travail et a bien
voulu nous aider dans sa réalisation.

Nous remercions vivement Madame YANEVA
et Monsieur VALLE de l'accueil qu'ils
nous ont réservé dans leur laboratoire
respectif

CONTRIBUTION A LA DESCRIPTION
DU SYNDROME DE HASHIMOTO
(Sur 12 observations et 4 cas frontières)

Nous ne retiendrons que deux dates dans l'histoire de la Maladie de Hashimoto 1912 - 1956

1912 - C'est la parution des 4 observations princeps. Faisant l'analyse histologique de corps thyroïdes enlevés avec le diagnostic de goître colloïde ou de cancer, Hashimoto écarte ces diagnostics et propose une entité nouvelle à laquelle il attache son nom. Le goître lymphoïde est alors défini selon les critères histologiques encore assez vagues.

"Par l'expression transformation lymphomateuse de la thyroïde, je désigne une prolifération d'éléments lymphoïdes associés à la formation de follicules lymphoïdes et à certaines modifications de parenchyme et de tissu interstitiels".

D'emblée pourtant la discrimination est faite avec les lésions décrites antérieurement par RIEDEL et par de QUERVAIN. Ces auteurs avaient isolé respectivement une thyroïdite chronique fibreuse et une thyroïdite granulomateuse.

Les années suivantes, MEYER puis BRUNGER reprennent l'étude de la maladie ou "Struma Lymphomatosa". Puis d'autres observations sont publiées par petites séries. Des étiologies diverses sont proposées, infectieuse (tuberculose) virale, parasitaire (par analogie avec la thyroïdite de la maladie de CHAGAS) carentielle, ischiémique, toxique.

Des polémiques se font jour autour des termes, des définitions, des limites même de la maladie, voire de son originalité. Mais aucun progrès certain ne peut être réalisé pour une raison essentielle : la maladie reste exceptionnelle

sa découverte fortuite lors d'examen de pièces opératoires, son diagnostic rétrospectif.

Deux ordres de faits vont transformer la maladie et lui donner un regain d'intérêt. D'une part l'introduction des techniques de Drill - biopsie vont permettre des études sur de très larges séries (LINDSAY et coll. 170 cas) (WOOLNER et coll. 605 cas). La maladie de Hashimoto devient alors la plus fréquente des thyroïdites. D'autre part, les progrès de l'immunologie vont lui apporter une individualité plus tranchée.

1956 - C'est en effet la découverte par ROITT et DONLACH d'auto-anticorps anti-thyroïdiens chez des malades porteurs de goitre de Hashimoto et presque exclusivement chez eux, progrès considérable car il apporte un fait nouveau avec lequel, on peut désormais construire un ensemble clinique biologique et histologique, c'est aussi un argument diagnostique du vivant du malade enfin c'est le point de départ d'une hypothèse pathogénique et peut être alors d'une méthode thérapeutique.

Actuellement les publications sur ce sujet sont innombrables.

"Cependant son diagnostic clinique reste des plus délicats". Nous souhaitons voir se multiplier les observations cliniques, de la confrontation desquelles sortira peut être un syndrome clinique mieux individualisé et superposable à un cadre histologique et biologique déjà solide".

KLOTZ Collège de Médecine. Problèmes
actuel d'endocrinologie. Hopital Bichat.

Nous rapportons ici 16 observations de malades colligés dans le service de Mr. NETTER par Mr. LUMBROSO. Onze d'entre elles comportent un dossier

complet c'est-à-dire qu'une étude histologique et une recherche positive d'anticorps anti-thyroïdien amènent un diagnostic certain.

Dans 4 autres cas, le diagnostic n'a pu être porté avec certitude, soit qu'un des deux termes manque, soit qu'il s'agisse de ces observations frontières dont l'étude, nous le verrons, se révèle pleine d'intérêt.

OBSERVATION n° 1

Mme BER.... 49 ans.



Les grandes chaleurs de juin ont accru sa fatigue qui devient intense ainsi que sa dyspnée d'effort. De plus, sa voix se modifie, devient plus voilée que normalement, son visage plus bouffi. Elle y voit une relation avec son goître apparu depuis plus de deux ans.

A l'examen : hypertrophie globale mais prédominante au lobe droit et à l'isthme. A gauche : à la base du lobe, un noyau de la grosseur d'un petit oeuf, sur l'isthme, un autre noyau très dur, du volume d'une noix. Dans l'ensemble donc : consistance irrégulière. Il n'y a pas de tachycardie, pas de signes oculaires, pas de ganglions, par contre : bouffées de chaleur intenses.

Antécédents : rien de particulier : elle a été réglée régulièrement tous les 28 jours depuis l'âge de 13 ans. Ses règles actuellement s'espacent tous les 40 jours, donnant une explication naturelle aux bouffées de chaleur.

Examens complémentaires : on explore la sphère O.R.L. : cette voix voilée ne semble due "qu'à la stagnation de la salive dans le sinus piriforme".

Le métabolisme de base est de + 8 %. La fixation basse : 15 à la sixième heure, 20 à la 24^e heure.

Le scintigramme est homogène, reproduisant le corps thyroïde .

Une recherche d'anticorps est demandée à Mr. EYQUEM :

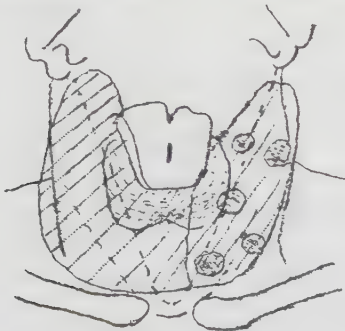
- réaction de précipitation interfaciale : positive ++
- réaction de précipitation en gélose : positive +++
- hémagglutination passive : positive à + 1/5120e
- déviation du complément : positive +

Le Drill ramène un fragment glandulaire du lobe droit. Les vésicules thyroïdiennes sont petites, sans lumière et ne contiennent que très rarement des gouttel de colloïdes, par endroit les cellules thyroïdiennes se rangent en trabécules. Elles sont grandes avec un noyau central et un cytoplasme spumeux le strama intervésiculaire est réduit par endroit et il est infiltré de nombreux lymphocytes et de quelques plasmocytes. Dr. YANEVA.

Au total: apparemment sans aucune cause déclenchante l'existence d'un goître de consistance irrégulière sur un fond endocrinien hypothyroïdien fait rechercher des anticorps qui s'avèrent positifs. Le diagnostic est confirmé par les résultats du Drill qui permet de classer : thyroïdite diffuse, stade 2.

OBSERVATION n° 2

Mme COI..... 64 ans



C'est un amaigrissement, une dyspnée de décubitus et une rauçité de la voix qui décident cette malade à consulter pour un goître apparu progressivement depuis 1 an.

D'emblée ici le diagnostic est orienté vers un cancer.

L'examen : en effet révèle que ce gros corps thyroïde est truffé de nodules indurés dans le lobe gauche, qu'à droite le lobe est plus petit mais qu'à son pôle supérieur on palpe une tuméfaction qui semble distincte du corps thyroïde et qu'on

interprète comme un ganglion. L'intervention est proposée dès la première consultation mais refusée. La malade accepte cependant une ponction dans le "ganglion" et un Drill dirigé sur le lobe droit, qui ramènent respectivement pour la première : des hématies +

des plasmocytes +

des lymphocytes + et

des cellules thyroïdiennes volumineuses rares.

Pour le second : un fragment de thyroïde dont les vésicules sont dissociées par du tissu fibreux et ne formant que rarement des cavités contenant un peu de colloïde. Les vésicules sont constituées par des cellules à noyaux irréguliers. Le tout est infiltré de lymphocytes et de plasmocytes. (Dr. YANEVA)

On avance alors le diagnostic de Hashimoto, rassurés surtout par le fait qu'il soit disant ganglion n'est en fait qu'un prolongement thyroïdien.

Les anticorps sont présents :

- précipitation interfaciale ++
- précipitation en gélose ++
- hémagglutination passive + 2500
- déviation du complément ++

C'est un stade 4 de thyroïdite diffuse stade terminal_B.

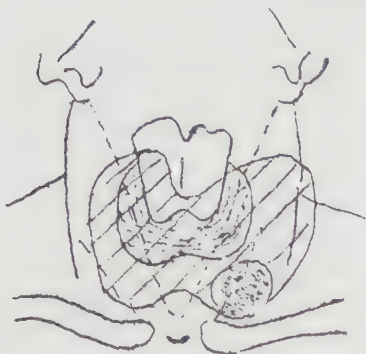
Au total, chez une malade suspecte de néoplasme, le diagnostic est redressé au Drill.

C'est l'amaigrissement et les signes de compressions qui avaient orienté le premier diagnostic.

Evolution : L'évolution sous Cortancyl et Extrait Thyroïdien amène une régression puis une disparition du goître. Cette évolution sera analysée avec plus de détails dans le chapitre "Evolution sous traitement" de notre discussion. Elle nous a semblé en effet très démonstrative en ce qui concerne les possibilités thérapeutiques.

OBSERVATION n° 3

Mme COT.... 56 ans



Tout récemment, après une angine, cette femme constate une augmentation de volume de son cou. Il n'y a pas d'amaigrissement, pas de signes accompagnateurs. l'Etat général est excellent. Tout au plus existe-t-il une certaine gêne dans l'accomplissement de certains mouvements.

L'interrogatoire poussé précise : une perte de mémoire, des erreurs dans son travail qui ont été notés récemment. D'autre part sa mère était goitreuse.

Examen : il s'agit d'un corps thyroïde un peu gros, surtout au niveau du lobe droit qui est homogène, un peu empaté, de consistance ferme, sans nodule. A gauche, par contre un petit nodule existe près de l'isthme.

- la V.S. est à 23 - 52

- Le métabolisme basal : 0 %

Il existe une hypergammaglobulinémie à 22, 5 %.

L'examen histologique d'un fragment ramené par Drill biopsie montre que la glande paraît séparée en petits lobules. Les vésicules sont petites, souvent sans lumière, elles sont bordées par un épithélium qui présente quelques irrégularités. Entre les vésicules on trouve un infiltrat de cellules rondes. Hashimoto
Dr. YANEVA.

La recherche d'anticorps est positive :

- précipitation interfaciale : négative

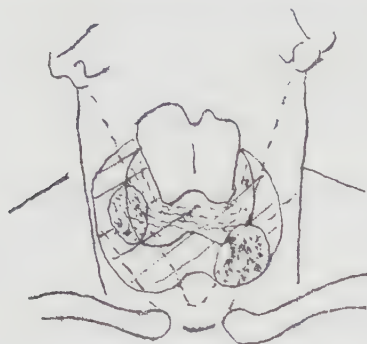
- précipitation en gélose : négative

- hémagglutination passive : + 1/100è

- déviation de complément : ++

OBSERVATION n° 4

Mme CUE..... 54 ans



Depuis 1 an, environ, la malade se savait porteuse d'un goître. Il semble qu'il soit apparu après un traitement par C.H.P.T. retard (6 ampoules de 25 mg).

Il s'agit certes d'une grande neurotonique aux conflits familiaux importants faites antérieurs à l'apparition du goître.

Scn pouls est à 100. Elle se plaint de bouffées de chaleur, mais il n'y a pas de tremblement, pas d'exophtalmie (œil droit 18; œil gauche : 18, à l'exophtalmomètre).

Examen : le goître est surtout développé aux dépens du lobe droit qui est à la palpation de la taille d'un œuf, de consistance dure. On trouve également un petit nodule isthmique. Pas antécédents : originaire de Paris. Aucun cas de goître familial.

Examen complémentaires : la fixation d'iode ¹³¹ est relativement élevée : 59 %.

La cartographie dessine bien le lobe gauche, le lobe droit est hypofixant. On retrouve néanmoins le fer à cheval thyroïdien dans son ensemble.

Dès le frottis d'une ponction faite à l'aiguille on est orienté vers le diagnostic de Hashimoto.

- lymphocytes +
- plasmocytes +
- cellules thyroïdiennes rares.

Le Drill en plein lobe droit ramène un fragment de tissu fibreux entre les fibres duquel on reconnaît des vestiges de cellules thyroïdiennes dont les cellules ont un noyau pyknotique. On trouve aussi un foyer infiltré de lymphocytes et de plasmocytes avec quelques cellules thyroïdiennes légèrement atypiques.

La recherche d'auto-anticorps vient lever le doute qui pouvait subsister.

- précipitation interfaciale = +
- précipitation en gélose = -
- hémagglutination passive = positive à 1/1280e
- déviation du complément: positive +

Evolution : traité au Cortancyl 60 mg puis à dose régressive, en deux mois le goître fond et l'on ne perçoit plus qu'un lobe droit à peine hypertrophié.

Il semble que dans ce cas, on puisse retenir la notion de conflits familiaux antérieur à l'apparition du goître ainsi que les injections de C.H.P.T. qui la précède de peu.

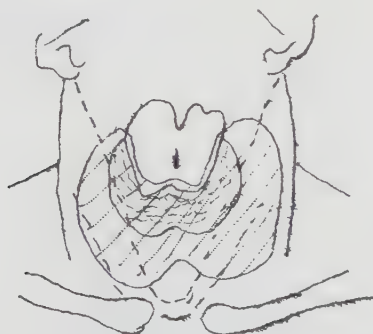
Une note hyperthyroïdienne

Un goître nodulaire

Une histologie où la fibrose domine, sont les caractères particuliers de ce cas que l'on peut classer d'après l'histologie dans les thyroïdites diffuses avec destruction épithéliales et fibrose importante.

OBSERVATION n° 5

Mme NOL..... 48 ans



Ce n'est pas son goître, qui existe depuis treize ans, qui inquiète cette femme, mais une prise de poids de 3 kg. en 3 mois associée à une grande fatigue.

Il n'y a pas de goître dans la famille. On est originaire du bassin parisien. Rien de notable non plus dans les antécédents

en dehors d'un asthme qui persiste depuis 23 ans, de cycles menstruels irréguliers depuis 3 mois, sans bouffées de chaleur.

Examen: le goître ici est diffu, ferme mais non dur. On peut réellement parler de corps thyroïde sufflé.

Aucune manifestation d'hyperthyroïdisme en dehors d'une grande neurtonie qui contraste avec un ralentissement général.

La fixation est basse 6 h - 16 h

24 h - 19 h.

Les anticorps sont présents: Non pas la réaction de précipitation interfaciale, ni la réaction de précipitation en gélose, mais le Boyden : 1/640 è et la déviation du complément : +++

La ponction à l'aiguille ne ramène que 3 fragments de glande thyroïdienne constitué de petites vésicules qui sont bordées de grandes cellules à noyaux très volumineux et irréguliers à cytoplasme incolore.

Quelques unes de ces vésicules contiennent de la colloïde APS + - Le tissu fibreux intervésiculaire est très réduit et infiltré de façon diffuse par des cellules rondes. Hashimoto. (Dr. YANEVA)

- thyroïdite diffuse à modifications épithéliales variables.

- Observation déjà publiée dans l'Histoire Naturelle de la maladie de Hashimoto (Klotz et coll. Semaine des Hôpitaux 20 nov. 61).

OBSERVATION n° 6

Mme MOL..... 65 ans



Est adressée par son médecin pour une gêne à la déglutition. C'est progressivement que cette gêne est apparue alors que le goître qu'elle porte depuis 2 ans semble avoir un volume stationnaire. Il existe une thermophobie, une soif importante, des angoisses avec insomnie.

L'examen : du goître permet de distinguer deux lobes augmentés de volume durs, truffés de petits grains. Deux de ceux-ci peuvent être convenablement perçus à la base du lobe droit. Pas de signes cliniques d'hyper ou d'hypothyroïdie, pas de signes oculaires, pas de tachycardie.

Antécédents : elle est originaire de Dordogne. Pas de goître dans la famille

Il est à noter un fait particulier: Cette malade est suivie en Rhumatologie pour une atteinte articulaire diffuse. La fixation de l'Iode ¹³¹ est normale à 37% à la 6ème heure, 48 % à la 24 è heure.

La scintigraphie retrouve les 2 lobes mais l'isthme s'inscrit également sur le tracé. Le fer à cheval est complet.

A l'examen cellulaire :

- hématies ++
- Cellules thyroïdiennes rares en amas.
- Lymphocytes +
- Plasmocytes rares.

Le Drill : petit fragment de thyroïde

Les vésicules thyroïdiennes sont bordées par un épithélium à cellules polygonales et noyaux irréguliers. La plupart ne contiennent pas de colloïde. D'ailleurs celle-ci prend mal l'APS. Le stroma à cet endroit est peu développé, mais il est infiltré de plasmocytes. (Dr. YANEVA)

La recherche d'anticorps s'avère positive :

- précipitation en gelose : ++
- hémagglutination passive : ++ 1/640è

Mise à l'extrait thyroïdien seul, à 10cg. par jour, le goître diminue de volume surtout au niveau du lobe gauche. Puis Cortancyl (30 mg.) à dose régressive et extrait thyroïdien : le goître diminue de moitié en 1 mois.

On retient de cette observation :

L'existence d'un goître irrégulier, vieux de 2 ans s'accompagnant de dysphagie sans signes d'hyper ni d'hypothyroïdie, qui, par son analyse histologique se classera dans la catégorie des thyroïdites diffuses avec infiltration cellulaire variable, stade 2.

OBSERVATION n° 7

Mme ARF.... 45 ans



Suivie par son médecin pour une épilepsie généralisée, traitée par gardénal, épiclase c'est fortuitement que celui-ci est frappé par l'existence d'un goitre qui n'existait pas 4 ou 5 mois auparavant. Depuis son apparition d'ailleurs, la malade éprouve une asthénie croissante avec un amaigris-

sement, des angoisses, des sensations d'étouffement, une dyspnée d'effort.

A l'examen : on a une vague impression clinique d'hypothyroïdie. Le goitre n'est en fait qu'une nodule de la taille d'une grosse noix de consistance très ferme, discrètement polylobée, il n'y a pas d'adénopathies perceptibles.

Examens complémentaires :

La fixation est inférieure à la normale :

6 h. : 14 %

24 h. = 19 %

La cartographie montre que le nodule cliniquement perçu est hyperfixant, le reste de la glande apparaissant néanmoins très nettement.

La ponction à l'aiguille et le Drill sont dirigés sur le noyau cliniquement perçu.

Le frotté est constitué de :

- lymphocytes ++
- hématies +++
- cellules thyroïdiennes rares.

La carotte du Drill par :

- quelques fragments de glande thyroïde dans lesquels on reconnaît la capsule fibreuse et la glande elle-même constituée de nombreuses petites vésicules thyroïdiennes. Les vésicules ne contiennent que rarement de la Colloï-

de se colorant mal par l'APS et bordées de cellules à noyaux de taille inégale. L'espace entre les vésicules est très fortement infiltré de lymphocytes qui forment d'ailleurs quelques follicules lymphoïdes.

La thyroïde est divisée en foyers par du tissu fibreux à prépondérance scléreuse dans lequel on trouve des cellules thyroïdiennes avec des noyaux pyknotiques et ayant perdu leur disposition en vésicules. La vascularisation est pauvre dans les cloisons fibreuses on trouve des vaisseaux à parois épaissies : thyroïde de Hashimoto. Dr. YANEVA.

La recherche d'anticorps demandée revient très positive :

- précipitation interfaciale ++
- précipitation en gélose +++
- hémagglutination passive + 1/320.000
- déviation du complément.

La malade est mise à la Triamcinolone, 6 mois après une recherche d'anticorps est refaite :

- hémagglutination passive 1/80
- déviation du complément +

Les résultats sont satisfaisant tant au point de vue clinique que biologique. Les manifestations fonctionnelles ont disparu.

On continue le traitement : triamcinolone + extraits thyroïdiens.

Un an après, pendant lequel le traitement a été poursuivi (triamcinolone 2 mg + extrait thyroïdien) la malade paraît cliniquement euthyroïdienne.

Après une fenêtre thérapeutique de 2 mois, un examen est refait :

- fixation basse : 3 h + 5 %
- 6 h. 5,5 %
- 48 h. 15 %

Sur le scanning qui est néanmoins possible, le nodule a disparu, le fer à cheval demeure.

Les anticorps : - précipitation interfaciale +
sont toujours - précipitation en gélose -
présents - hémagglutination 1/1280

Au total : il s'agit encore d'un goître isolé chez une malade qui se présente comme une hypothyroïdienne sans en avoir les signes marquants. Le Drill permet d'affirmer le Hashimoto. Les anticorps sont très positifs et se négativent progressivement ensuite par le traitement.

OBSERVATION n° 8

Melle MAR.... 20 ans



se sait porteuse d'un goître depuis 4 ans environ ; on l'aurait traité par des "comprimés". Récemment celui-ci a augmenté de volume et a entraîné une raucité de la voix et une dysphagie, on note de plus un léger amaigrissement. Pas de signes d'hyper ou d'hypothyroïdie.

Examen : le cou est le siège d'un empâtement antérieur. Les limites du corps thyroïde sont floues. A droite : un nodule plus net au pôle inférieur. Fait particulier : il est sensible à la palpation. On trouve également quelques petits ganglions perçus douloureusement.

- l'iode ¹³¹ est à 31 à la 6^e heure
41 à la 24^e heure.

- leucocytose : 11000

- anticorps : - réactions de précipitations négatives

- Boyden : + faible

- déviation du complément très positive.

- le Drill dans le nodule obtient un minuscule fragment de thyroïde centré par un infiltrat de cellules mononucléées : plasmocytes essentiellement

mais aussi quelques lymphocytes. Celui-ci est entouré de petites vésicules thyroïdiennes bordées par un épithélium cubique et contenant de la colloïde bien colorée par le PAS. Mais on trouve aussi des vésicules en involution constituées de cellules plus grandes et polygonales, non secrétantes. Hashimoto - Dr. YANEVA.

En conclusion plusieurs particularités :

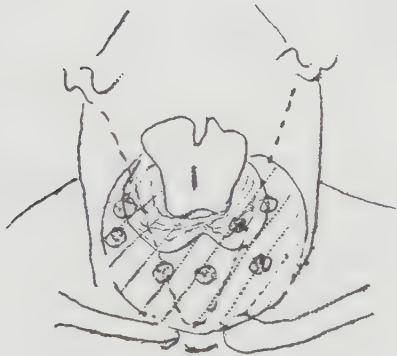
Des signes inflammatoires :

- des phénomènes douloureux au début
- une leucocytose.

Chez un sujet jeune . Au point de vue histologique : thyroïdite diffuse avec modifications épithéliales variables.

OBSERVATION n° 9

Mme RAC.... 57 ans



Le goitre chez cette malade existe depuis 15 ans. Il était apparu après une angine, il avait été traité pendant une période par l'Iode. Ce goitre restait stable pendant des années, mais en 1949, à la mort de son mari, il se met brusquement à augmenter de volume. Il est alors traité par l'Iode 131.

En novembre 60, lorsqu'on voit le malade pour la première fois on note :

- une filiosité,
- une asthénie physique et intellectuelle : difficultés à s'exprimer à construire ses phrases,
- une sensation de tête lourde;
- une somnolence diurne.

Bref un état nettement hypothyroïdien.

Examen : le goitre est très volumineux, constellé de très nombreux nodules très durs .

Pourtant la gammagraphie est homogène sans zone suspecte. Le métabolisme est à - 20 % .

L'iode Radioactif à 57 % / Les anticorps sont présents, on en a pas le détails. .

Le Drill : petit fragment de glande thyroïde infiltrée d'une façon massive par des cellules rondes, lymphocytes et quelques plasmocytes. Les vésicules thyroïdiennes ont perdu leur architecture, quelques unes seulement sont normales avec de la colloïde. Les autres sont constituées par de grandes cellules irrégulières qui sécrètent parfois des gouttelettes de colloïde. Thyroïdite diffuse à infiltration lympho-plasmocytaire prédominante (Dr. YANERA)

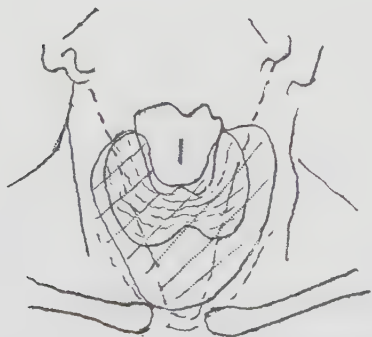
En résumé : deux faits sont à retenir :

- une angine
- de gros ennuis dans la période précédant le goitre.

Par ailleurs on note une tendance hypothyroïdienne.

OBSERVATION n° 10

Me GLE..... 48 ans



Il y a deux ans qu'un goitre est apparu chez cette malade. Sa famille habite les Pyrénées, sa grand mère et ses tantes paternelles avaient un goitre. Par ailleurs, elle même n'a jamais rien eu. Récemment cependant, des irrégularité menstruelles sont apparues, sa voix est devenue plus rauque.

Examen : le tour de son cou fait 36 cm. son goitre est régulier, d'une hauteur de 35 mm, sur une largeur de 58 mm. très dur, presque ligneux, adhérent partiellement au sterno-cleido-mastoïdien gauche.

Une première fixation de l'I. ¹³¹ donne : 6 h. 18 %
24 h. 34 %

Une seconde fixation : 6 h 9 %
24 h. 13 %

Six mois se sont écoulés entre ces 2 examens. Lors du 2^e la malade signale que sont apparus :

- filiosité
- asthénie
- apathie
- infiltration du visage, le matin.

Le scanning se superpose aux constatations cliniques : corps thyroïde dissiné en entier.

Le 21 septembre 60, Drill : c'est un fragment thyroïdien qui est ramené, les vésicules apparaissent dissociées par du tissu fibreux. Elles sont petites, pratiquement sans lumière et elles sont constituées par de grandes cellules irrégulières. Elles ne contiennent pas de colloïde, le tissu fibreux est infiltré de cellules rondes, surtout des plasmocytes. Hashimoto (Dr. YANE-VA).

Les anticorps le confirment (6.11.1960) :

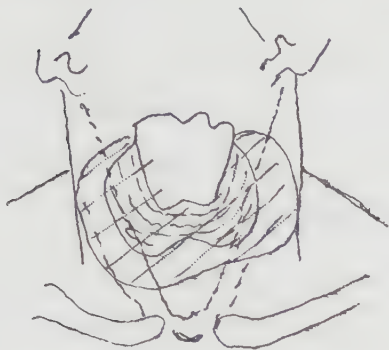
- précipitation interfaciale +++
- précipitation sur gelose +++
- Boyden + 320
- déviation du complément.

L'évolution sous traitement, de même que le cas n° 2 sera reprise plus loin.

Au total : fait caractéristique : goitre familial. C'est un stade terminal de thyroïdite diffuse. Signes d'hypothyroïdie.

OBSERVATION n° 11

Mme DUV..... 60 ans



La malade depuis 1 an, se sait porteuse d'un goître, elle avait consulté et on lui avait conseillé de s'occuper d'abord de l'ulcus. Pendant cette période, elle a maigri de 10 kg. Elle se plain d'insomnie, d'anorexie et plus récemment de sa voix qui devient rauque.

A l'examen : le tour de cou fait 39 cm. Le goître est assez volumineux, on peut l'estimer à 90 g. il est diffus, irrégulier, surtout ferme à droite. On note un souffle et un thrill continu au niveau du lobe gauche. Mais les signes cliniques d'hyperthyroïdie sont absents. Pouls à 88, pas de tremblements, pas de thermophobie.

Par contre, des adénopathies sous thyroïdienne et jugulaires droites dures mal dissociées du corps thyroïde, et l'examen ORL qui note un oedème des cordes vocales avec limitation importante de l'abduction sans paralysie récurrentielle vraie, oriente vers un tout autre diagnostic :

La fixation est à 35 % à la 6^e heure,

50 % à la 24^e

La cartographie vient confirmer ces alarmes en montrant un nodule droit très suspect, néanmoins le reste de la glande apparaît dans son intégrité : fer à cheval typique.

Dans ces conditions, l'intervention est décidée. Ce sera une thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire droit.

L'examen histologique qui cette fois sera fait sur une glande entière montre des fragments divisés en petits lobules par du tissu fibreux et infiltré de façon massive par des plasmocytes et des lymphocytes. Les vésicules thyroïdiennes subsistantes sont petites, pratiquement sans lumière et bordées par des cellules de forme irrégulière avec un cytoplasme volumineux et contenant par endroit des grains de sécrétions.

Les vésicules qui contiennent de la colloïde sont exceptionnelles, elles sont un peu plus nombreuses dans le pôle supérieur droit. Celles-ci se colorent bien par le Schiff.

Par ailleurs : les cinq fragments ganglionnaires ne sont pas suspect Il s'agit de ganglions hyperplasiques de type inflammatoire. Thyroïdite de Hashimoto. Dr. YANEVA.

Ce n'était pas un cancer.

Le diagnostic redressé, on envoie immédiatement un échantillon de sang à l'institut Pasteur.

Les anticorps sont encore partiellement positifs 1 semaine après l'intervention :

- précipitation interfaciale -
- précipitation en gélose : négative
- hémagglutination passive + 1/620
- déviation du complément

Les suites opératoires sont un peu troublées par une hypocalcémie à 50 mg Mais après un traitement de calcamine et d'extrait thyroïdien, tout rentre lentement dans l'ordre.

La malade est mise au Cortancyl et extrait thyroïdien; sept mois après l'intervention, équilibrée, la malade se sent parfaitement bien.

En résumé : un goitre éminemment suspect de néoplasme car il s'accompagne

- d'amaigrissement
- d'adénopathie
- de compression récurrentielle

s'avère être en fait une thyroïdite. L'analogie est frappante avec deux des observations princeps de Hashimoto. C'est une thyroïdite diffuse à épithélium oxyphile.

OBSERVATION n° 12

Mme COU.... 65 ans

Est admise en urgence, un soir vers 20 heures dans le coma. On est frappé d'emblée par :

- l'absence de signes neurologiques,
- le caractère normal des urines qui font évoquer un coma endocrinien. La pâleur, la bradycardie à 45, la fréquence respiratoire à 7 par minute, l'hypothermie, une absence de pilosité pubienne et axillaire, la rareté des cheveux, la chute de la queue du sourcil font porter le diagnostic de coma myxoedémateux. La malade n'est pas accompagnée, les antécédents ne peuvent donc être explorés.

On la traite par le réchauffement

hydrocortancyl IV

thyroxine

Elle réagit d'abord bien au traitement, mais il faut la trachéotomiser pour des complications respiratoires qui entraînent la mort.

C'est une surprise à l'autopsie lorsqu'on constate qu'il s'agit d'une maladie de Hashimoto typique.

Examen histologique : l'aspect est identique dans tous les blocs préparés. Des travées fibreuses séparent des zones grossièrement arrondies où il ne subsiste pas de tissu thyroïdien normal. En certains endroits se trouvent des placards lympho-plasmocytaires denses, voire des nodules lymphoïdes.

En d'autres endroits, c'est une mince coulée lymphocytaire où même quelques cellules isolées qui se glissent dans le tissu thyroïdien. Celui-ci est très modifié, par endroits la structure vésicale persiste. On voit de la colloïde PAS + dans les lumières vésiculaires. Les cellules sont cubiques avec un noyau souvent pycnotique au cytoplasme clair et granuleux.

Ailleurs, la lumière est occupée par un plasmode volumineux avec un grand nombre de noyaux. En certains endroits, toute lumière a disparu, l'architecture semble trabéculaire.

Partout l'aspect des cellules thyroïdiennes est très anormal, sou-

vent très volumineuses tendant à devenir sphériques avec des noyaux boursoufflés, parfois 2 ou 3 noyaux.

Un point particulier : alors qu'il y avait un myxoedème sévère, il persistait un nombre assez important de vésicules contenant de la colloïde, mais il est probable que l'homogénéisation était cependant très imparfaite.

Dr. YANEVA.

Deux observations sont à rapprocher de ce cas n° 12, comme Mme COU.... en effet, elles sont toutes deux hypothyroïdiennes, elles ont un goitre mais ici la recherche d'anticorps, qui est possible s'avère positive. Pourtant nous le verrons ce ne sont pas des Hashimoto.

Cas a :

Mme CIZ..... 57 ans

A la suite du décès de son mari, constate l'augmentation du volume de son cou. Elle se présente comme un myxoedème, sa voix est rauque, sa peau est sèche, infiltrée, les cheveux sont secs et les lèvres et les pommettes sont cyanosées.

Elle se plaint de somnolence, de dyspnée d'effort d'une asthénie physique et psychique. Elle a pris 17 kg en quelques mois.

Son corps thyroïde est palpable. A la cartographie il se révèle très peu fixant mais homogène. La fixation est nulle avant et après épreuve à la TSH. Seule l'hémagglutination passive est positive à 1/1280. Le Drill est impossible sur ce goitre juste perceptible.

Cas b

Mme BER.... 43 ans.

Depuis 1 an 1/2 cette malade se plaint d'asthénie, de frilosité, de prise de poids et d'un ralentissement général mais son goitre existe depuis plusieurs années. Le métabolisme est à - 11 %.

La fixation est nulle.

Le Drill est impossible.

L'iode protidique à 1 %

Les anticorps anti thyroïdiens : précipitation en gélose : -

hémagglutination passive 1/5000

mise à l'extrait thyroïdien, son état s'améliore, le goitre diminue de volume. Deux mois après l'arrêt du traitement, elle est à nouveau en pleine hypothyroïdie. Elle est alors mise à l'extrait thyroïdien et cortancyl puis on l'arrête. Elle est transformée; une nouvelle recherche d'anticorps s'avère encore positive mais beaucoup moins : hémagglutination passive 1/640

°
° °

Deux autres malades se présentent comme des hyperthyroïdies :

Cas C :

Mme PAT..... 40 ans

Depuis 4 mois cette malade sait qu'elle a un goitre, il est apparu brusquement sans cause déclenchante. A l'examen : on trouve une neurotonie très importante, un tremblement des extrémités, mais pas de thermophobie, ni d'amaigrissement. Le corps thyroïde est gros, homogène, élastique, de consistance égale partout. Le lobe gauche est gros. On trouve un nodule isthmique de la grosseur d'une noisette, il existe un gros nodule du lobe droit qui est le siège d'un thrill.

Cette malade n'a aucun antécédent notable. Sa mère est bretonne, son père vient du sud ouest de la France.

La fixation de l'iode ¹³¹ est très élevée avec un angle de fuite très important : 3 h 71 %

6 h 65 %

48 h. 41 %

Le taux de conversion des iodures en iode protidique est élevé

$$\frac{H}{P} = 0,05$$

Le scanning est homogène.

Une dose thérapeutique de 10 mc est administrée à la malade qui a refusé l'intervention.

Au cours de l'évolution ultérieure 2 faits sont à noter :

Le scanning se modifie et présente des noyaux hyperfixants qui disparaissent pour laisser place à d'autres. Les anticorps faiblement positifs au début le deviennent fortement en quatre mois.

- précipitation interfaciale + -
- précipitation en gélose - -
- hémagglutination passive 1/30 + 1/5000
- déviation du complément + +

Le Drill révèle ici qu'il s'agit d'un goitre colloïde, simple.

Cas d :

Mme HES.... 37 ans

apparaît d'emblée comme franchement hyperthyroïdienne. Elle a maigri de 2 kg. en une semaine. Elle éprouve une soif perpétuelle, ses mains sont moites, tremblent et son pouls est à 120. Elle a de la diarrhée. Son goitre existe depuis l'enfance. Elle n'est pas issue d'une région goïtrigène. Il est de la grosseur d'une 1/2 orange, il est régulier, sensible, fixé sur les plans profonds.

Le métabolisme de base est à + 48 %

La fixation est très élevée 6 h 70 %

24 h..... 83 %

5 jours 43 %

Le scanning est homogène

Les anticorps sont positifs et le restent après l'intervention chirurgicale :

- précipitation interfaciale +..... -
- précipitation en gélose - -
- hémagglutination passive ++ 1/5000 ++ 1/5000
- déviation du complément - -

L'examen histologique de la pièce opératoire révèle qu'il s'agit d'un goître basedowifié.

Là non plus, il ne s'agit pas de maladie de Hashimoto, pourtant, on était en droit de le croire jusqu'à l'examen histologique.

Ces quatres cas frontières nous aiderons plus loin à définir les limites de la maladie.

Actuellement plusieurs centaines de cas de Maladie de Hashimoto ont été reconnues. On peut donc décrire un ensemble de signes, tantôt très fréquents bien que non caractéristiques (tels les signes cliniques) tantôt très évocateurs bien que non absolument spécifiques (tels les signes immunologiques) tantôt enfin caractéristiques, encore que polymorphes (telles les données histopathologiques). Nous emprunterons à l'excellente étude de HP KLOTZ et collaborateurs, la charpente de cette description.

Les faits cliniques

La consultante peut se présenter sous six allures différentes :

1 - le plus souvent, c'est un goitre bien spécial qui l'amène à se faire examiner. C'est un "grossier moulage du corps thyroïde", de consistance élastique, régulier, indolore. Son âge peut varier de quelques mois à 10 ans. Les signes qui l'accompagnent sont variables.

2 - La malade se présente comme une basedowienne, l'hyperthyroïdie est évoquée dès son entrée, devant : excitation exophtalmie, amaigrissement, un trauma affectif dans les antécédents. Mais les caractères du goitre font rechercher les signes au complet et l'on s'étonne de ne pas trouver de tachycardie, de troubles digestifs.

3 - Des signes inflammatoires, plus rarement orientent vers une thyroïdite aiguë. Mais le contexte biologique ne cadre pas avec ce diagnostic.

4 - Un aspect très particulier de la maladie de Hashimoto est celui qui conduit au diagnostic de cancer thyroïdien. La découverte d'un ou plusieurs noyaux très durs dans le corps thyroïde hypertrophié, associée à celle de ce que l'on croit être un ganglion et qui n'est en fait qu'un prolongement thy-

roïdien, force la décision : c'est la thyroïdectomie.

Deux autres possibilités sont également décrites :

5 - Une forme où l'on trouve l'association d'une exophtalmie maligne et d'un nodule thyroïdien.

6 - Enfin une forme se présentant comme une hypothyroïdie sans goitre pouvant d'ailleurs aboutir au coma.

Les faits biologiques

Nous ne ferons qu'évoquer les résultats acquis par l'étude des examens classiques : métabolisme de base, fixation d'Iode ¹³¹ pour insister sur les découvertes récentes : les auto-anticorps. Les chiffres variables donnés par l'étude du métabolisme basal ne permettant pas de préjuger de diagnostic, bas lors d'un premier examen, ils pourraient déjà traduire une évolution déjà longue de la maladie. Il semble que la fixation d'I. ¹³¹ élevée au début irait en s'abaissant au fur et à mesure que l'affection progresse. La constatation cependant d'une fixation normale ou élevée chez une malade hypothyroïdienne porteuse d'un goitre serait assez caractéristique. TUBIANA (problèmes actuels d'endocrinologie).

La vitesse de sédimentation semble tantôt normale, tantôt accélérée.

Une hypergammaglobulinémie serait constamment retrouvée (M. DONIACH).

Les anticorps anti-thyroïdiens

HECTOKEN en 1927 avait déjà démontré le développement d'anticorps chez des lapins recevant des injections d'extrait thyroïdien.

WITEBSKI et ROSE en 1955 mettent en évidence des anticorps anti-thyroïdien par la méthode de déviation du complément chez des lapins immunisés par des extraits thyroïdiens d'autres lapins. Ils constatent dans le corps thyroïde de ces lapins ISO immunisés des lésions histologiques superposables à celles de la maladie de Hashimoto. De même on trouve chez un lapin thyroï-

dectomisé des auto-anticorps après injection d'extraits thyroïdiens de son propre corps thyroïde. L'examen histologique du lobe restant chez ce lapin auto-immunisé, montre des lésions qui sont celles du goitre de Hashimoto.

ROITT et DONIACH étudient les auto-anticorps chez l'homme. Ils avaient déjà noté une hypergammaglobulinémie à l'électrophorèse des malades atteints de Hashimoto. Ils découvrent une précipitine dans le sérum de ces malades, pour des extraits aqueux de thyroïde. Cette précipitine est aussi active et de façon spécifique sur la thyroglobuline purifiée. Par la méthode d'OUCHTERLONY (précipitation en milieu gélosé), ces anticorps s'avèrent spécifiques. En effet sur 114 malades atteints de Hashimoto : 109 précipitations alors qu'il n'y en a pas chez 238 autres atteints de diverses affections thyroïdiennes. Par une méthode encore plus fine d'agglutination passive où les particules colloïdales fixant l'antigène sont remplacées par des hématies préalablement tannées (technique de BOYDEN) ils obtiennent une précipitation dans 100 % des cas.

Nature de l'antigène

Dans le sérum humain centrifugé, de malades porteurs de maladie de Hashimoto, WITEBSKI dissocie plusieurs phases dont une, la fraction II, est antigénique. Cette fraction se trouve être la thyroglobuline. Par la méthode de COONS qui permet de "visualiser" la réaction antigène-anticorps en fixant sur les anticorps une substance fluorochrome, on met en évidence son siège exact : la colloïde et l'épithélium glandulaire adjacent.

Mais si ces anticorps anti-thyroglobuliniques sont mis en évidence par réaction de précipitation et par agglutination passive, ROITT et DONIACH démontrent qu'il existe un autre type d'anticorps circulant, mis en évidence par la réaction de déviation du complément. Ce sont les anticorps anti-cellulaire microsomiques.

BUCHANAN a montré enfin qu'il existe une troisième série d'anticorps qui donnent lieu, chez un malade atteint de maladie de Hashimoto à une réaction

de sensibilité cutanée positive par injection de sérum de Hashimoto en intradermique.

Au total on peut mettre en évidence :

Des anticorps anti-thyroglobuliniques par des réactions :

- . de précipitation interfaciale
- . de précipitation en gélose
- . d'hémagglutination passive.

Des anticorps anti-cellulaires par la réaction de déviation du complément.

Mrs; DONIACH les trouve tous présents dans 75 % des cas de maladie de Hashimoto qu'elle a étudié, dissociés dans 21 % des cas, absents dans 4 % des cas, mais elle les a trouvés également dans 20 % de myxoedème et dans quelques hyperthyroïdies.

Il faut noter que chacun de ces anticorps n'est pas directement responsable de la maladie de Hashimoto, ce ne sont probablement que des témoins. En effet l'injection de sérum de Hashimoto au singe ne provoque pas de lésion thyroïdienne. Les auto-anticorps ne sont donc pas directement cytotoxiques. Il existerait à côté d'eux un facteur cytotoxique encore mal connu, dont on sait seulement qu'il est thermolabile (disparition à 56° en l'absence de complément) et qu'il peut exister en l'absence d'anticorps.

Les constatations histologiques

Hashimoto dans son premier mémoire avait beaucoup insisté sur l'infiltration lymphocytaire sans donner de cadre bien défini aux lésions histologiques rapportées, mais la présence de cellules mononucléées dans une glande thyroïde ne saurait suffire au diagnostic. Trois conditions sont suffisantes (elles étaient incluses dans "l'énoncé" de Hashimoto):

- infiltration lymphocytaire
- métaplasie particulière et modifications architecturale de l'épithélium des vésicules.

- fibrose

L'infiltration lymphoplasmocytaire

C'est une véritable invasion de la glande par des éléments mononucléés. Ils sont typiquement, en effet, présent partout, infiltrant le tissu interstitiel surtout à la périphérie, ils pénètrent également les vésicules lésées, ils existent au sein de la fibrose.

Ce sont des lymphocytes mais plus encore des plasmocytes. Ils peuvent exister conjointement ou en plages monomorphes. On trouve aussi des histiocytes, des polynucléaires éosinophiles, mais ils sont rares.

La répartition de ces différents éléments est cependant variable avec le sujet examiné. Tantôt ces éléments respectent leurs places comme dans une thyroïde normale, il ne déforment pas l'agencement quadrillé des vésicules, tantôt au contraire, ils disloquent celui-ci, tantôt enfin ils sont groupés en nappes qui cloisonnent le parenchyme thyroïdien.

Mais un aspect tout à fait particulier peut se retrouver : c'est la présence de véritables formations lymphoïdes que l'on a pris pour des follicules vrais. Une couronne de lymphocytes de petite taille entoure en couches concentriques, un centre germinatif plus clair. Certains, dont Hashimoto, ont pensé que ce centre était constitué de grandes cellules lymphocytaires jeunes et de cellules réticulaires dans les noyaux desquels se retrouvaient de nombreuses mitoses. Il semble en fait s'agir d'un artefact reproduisant cet aspect folliculaire avec beaucoup de ressemblance. Ces cellules claires ne seraient que des cellules thyroïdiennes anormales provenant de la dislocation des vésicules par l'infiltrat lymphocytaire. On a pu dire que cette transformation lymphoïde de la glande, était le signe histologique essentiel de la maladie, pourtant cette infiltration se retrouve dans des goîtres nodulaires simples et dans des goîtres basedowien. (SIMONS, TROTTER). Ainsi ce caractère ne peut-il prendre toute sa valeur qu'associé aux deux autres.

Modification de l'épithélium et de l'agencement des cellules glandulaires

Ici intervient la notion de temps. Les modifications sont variables avec l'âge de l'affection. Selon le stade plus ou moins avancé, le tissu glandulaire est plus ou moins touché. A un moindre degré, les vésicules ne sont lésées que dans un territoire restreint et bien déterminé. De simples modifications tinc-toriales sont alors décelées (acidophilie).

Mais le plus souvent les cellules sont dans un état de dégénérescence variable, l'architecture des vésicules est alors perturbée, la lumière a alors disparu. Dans les vésicules conservées, la morphologie des cellules est variée : cylindriques, aplaties ou cubiques, et elles sont disposées en une seule couche. Quelquefois même il ne subsiste plus qu'un squelette de basale.

La colloïde suit ces variations cellulaires, elle paraît intacte lorsque les vésicules persistent. Ailleurs des macrophages l'habitent, parfois il n'en subsiste qu'une goutte au milieu de cellules déformées.

L'analyse plus fine des cellules les révèle pâles, volumineuses, vacuolaires. Le cytoplasme, le plus souvent présente un aspect granuleux, processus commun à toutes les cellules en dégénérescence. Les noyaux peuvent revêtir plusieurs formes, parfois pycnotiques, il y en a de boursoufflés, ovalaires ou anguleux. Mais l'aspect le plus typique est réalisé par la cellule de HURTLE dans laquelle le noyau est petit, au rapport caryo-plasmatique bas, à chromatine abondante mais claire, entourés d'un protoplasme granuleux prenant mal le colorant acide (HAMPERL). Elles sont un des éléments les plus caractéristiques de la maladie de Hashimoto, elles y sont constantes, en grand nombre, et constituent pour certains un véritable critère diagnostique au même titre que l'infiltration lymphoïde. Ces cellules oxyphiles sont le résultat de la métaplasie onco-cytaire des cellules thyroïdiennes, elles ont leurs homologues au niveau du sein (cellules de Mastite chronique) et au niveau de la parotide. Leur interprétation a donné naissance à diverses théories : on a parlé de cellules inflammatoires de cellules hyperactives, de cellules en dégénérescence. A l'appui de cette der-

nière hypothèse : l'absence de colloïde lorsque l'épithélium vésiculaire est remplacé par un épithélium à cellules de HURTLE. Par ailleurs, ces mêmes cellules d'après les découvertes récentes seraient le lieu d'émission des anticorps anti-microsomes que l'on a trouvé jusqu'ici que dans la maladie de Hashimoto et chez un malade porteur d'un cancer thyroïdien à cellules géantes d'aspect onco-cytaire.

La troisième composante est la sclérose

Le plus rarement prédominante et envahissant toute la glande, elle conserve néanmoins toujours la capsule de celle-ci. La thyroïdectomie pour goitre de Hashimoto ne rencontre pas de difficulté majeure de clivage : pas d'adhérence aponévrotique ni musculaire et même l'adhérence possible de la trachée est dissecable.

Au début, elle n'est représentée que par un réseau de fibrilles entourant les vésicules mais bientôt elle gagne sur les vésicules, le dissociant, isolant les débris cellulaires et les formations lymphoïdes.

Dans quelle mesure nos 12 observations se superposent-elles aux publications antérieures ? Les différences constatées sont-elles assez fréquentes pour qu'on puisse en faire l'étude statistique ? Enfin permettent-elles de cerner une description clinique précise de la maladie. C'est à ces questions que nous essaierons de répondre maintenant.

Sur le plan étiologique

Les 12 observations ont toutes trait à des femmes. Cette exclusivité n'est sans doute due qu'au petit nombre de cas rapporté mais la prédominance du sexe féminin est notée par tous les auteurs.

Leur âge varie de 22 à 65 ans.

- 11 ont plus de 40 ans
- 4 ont plus de 60 ans

La moyenne se situe aux alentours de la ménopause, soit 50 ans.

Dans la grosse majorité des cas, on ne retrouve pas de facteurs déclenchant immédiat. Pourtant dans 2 cas, on retrouve une angine dans la période précédant l'apparition du goitre (cas n° 2 et 9).

Dans 2 autres cas : la notion de soucis majeurs, quand le goitre apparaît on augmente de volume (cas n° 4 et 9)

- deux fois on trouve un traitement hormonal (cas n° 4 et 8)
- une fois enfin l'affection est découverte en même temps qu'un ulcus duodénal,

- une seule malade est issue d'une région goïdorigène (n° 10), elle compte plusieurs goître dans sa famille. Un cas (n° 3) est également un goître familial.

Sur le plan clinique

Si l'on cherche un dénominateur commun à ces 12 observations on trouve le goître à 1 cas près (n° 12) (mais il a pu exister avant ce stade terminal).

Hashimoto parlait de son apparition en "quelques mois". Ce fut le cas pour 2 de nos malades (n° 3 et 7). Pour la plupart, ils existaient bien avant la première consultation.

- depuis 1 an - 3 cas (2 - 4 - 11)
- depuis 2 ans - cas n° 1 - 6 - 10
- depuis plus de 10 ans , cas n° 5 et 9).

On a beaucoup insisté sur la "latence fonctionnelle quasi absolue de ces goîtres" (Chimène). Ce signe négatif n'est retrouvé que dans 4 de nos observations (3 - 4 - 9 - 10). Toutes les autres, au contraire, présentaient à un degré variable des signes de compression. Le caractère le plus constant est l'apparition d'une raucité de la voix (1 - 2 - 5 - 6 - 7 - 8 - 11). Deux fois les malades ont été explorées au point de vue O.R.L. sans qu'on trouve de lésion précise.

Certes, 2 parmi ces 7 malades présentaient des signes très discrets d'hypothyroïdie, et doit-on de ce fait les éliminer, il reste néanmoins que cette voix rauque est retrouvée dans 4 cas d'euthyroïdie et dans 1 cas de discrète hyperthyroïdie.

- une dyspnée d'origine haute est apparue dans 2 cas (1 - 2)
- une gêne à la déglutition dans 2 cas (6 et 8)
- si l'asthénie peut être mise sur le compte d'une hypothyroïdie débutante, il n'en est pas de même de l'amaigrissement et d'un fléchissement de l'état général qui a été noté 4 fois en dehors d'une hyperthyroïdie.

- Une fois seulement (cas n° 8) le début est marqué par des signes inflammatoires : douleur leucocytose.

Les caractères du goître

L'aspect classique, suifé, homogène, uniforme n'est retrouvé que dans 5 cas (3 - 5 - 8 - 10 - 11).

Partout ailleurs nous avons à faire avec des goîtres nodulaires :

- soit à nodule unique (7)
- soit multi-nodulaire (1 - 2 - 4 - 6 - 9)

Pour le cas n° 12, il n'y avait pas de goître chez cette malade dans le coma et le syndrome clinique était dominé par des signes d'hypothyroïdie.

Sur le plan endocrinien

Une seule, parmi nos 12 malades présentait des signes discrets d'hyperthyroïdie (11)

6 sont Euthyroïdiennes,

4 présentent une discrète hypothyroïdie,

Nos malades seraient donc en majorité à un stade avancé de la maladie. Selon le schéma évolutif adopté par la plupart des auteurs et que nous décrivons plus loin.

Enfin 2 cas particuliers retiendront notre attention : ce sont les observations n° 2 et 11.

Toutes deux se présentent comme un cancer thyroïdien.

N'oublions pas que sur les 4 cas princips de Hashimoto, 2 ont été opérés pour Néoplasme. Tout en effet milite en faveur de ce diagnostic.

Dans l'observation 2

La somme d'un amaigrissement, d'une dysphonie, d'un corps thyroïde contenant des nodules durs, d'une masse qu'on pense être un ganglion, d'une zone froide suspecte au scanning, font proposer d'emblée l'intervention qui est refusée.

Dans l'observation 11

Une anorexie, un fléchissement de l'état général, une compression récurrentielle, associée à un goître qui s'accompagne de ganglions font pratiquer la thyroïdectomie d'urgence.

Même ici l'histologie peut en imposer pour un cancer. Le bouleversement architectural, l'existence de formes trabéculaires, les cellules monstrueuses,

les grosses anomalies nucléaires peuvent tromper l'anatomo-pathologiste. Enfin l'association de Hashimoto et de cancer a été plusieurs fois constatée.

Pour conclure, il nous paraît intéressant de noter qu'au cours du premier examen clinique, on est souvent orienté vers le diagnostic de Hashimoto mais à aucun moment, étant donné la diversité des signes, on ne peut préjuger du résultat des examens complémentaires qui le confirmeront.

L'exploration biologique

Seuls ont été faits systématiquement dans les observations que nous publions : la fixation de l'I. ¹³¹, la recherche d'anticorps. Nous avons noté à propos de certaines observations :

- deux fois une hyper gamma globulinémie qui serait d'ailleurs toujours constante (ROITT - DONJACH - LEWIS - CRILE cas n° 3 et 5)

- deux fois également un métabolisme de base abaissé (

. cas n° 5 12 % - cas n° 9 20 % - Ce sont les 2 goîtres les plus anciens : respectivement 10 et 15 ans. Ceci est en concordance avec des cas rapportés par Chimène dans l'histoire naturelle du Hashimoto.

Le dosage de l'Iode ¹³¹ a été fait 9 fois sur 12. Quatre fois la fixation est élevée.

- Cas n° 4 - 59 % en plateau

- Cas n° 6 - 6 h - 37 % - 24 h - 80 %

- Cas n° 9 - 57 % en plateau

- Cas n° 11 - 6 h - 35 % - 24 h - 50 %

Rappelons que seule la malade n° 11 présentait quelques petits signes d'hyperthyroïdie.

Les cas n° 6 et 4 sont euthyroïdiennes.

Quant à la malade n° 9, elle est nettement hypothyroïdienne.

3 fois elle est abaissée :

Cas n° 1 et 5 : euthyroïdie

Cas n° 7 : quelques signes d'hypothyroïdie

2 fois elle est normale (cas n° 8 et 10) chez des malades à tendance hypothyroïdienne qui portaient leur goitre depuis respectivement 4 et 2 ans.

Ces faits cadrent bien avec l'étude faite par TUBIANA (problèmes actuels d'endocrinologie - Collège de Médecine - Hôpital Bichat) qui conclut :

"Au total la fixation normale ou élevée chez un sujet porteur d'un goitre dur et légèrement hypothyroïdien doit faire suspecter la possibilité d'une maladie de Hashimoto".

Le Scanning

Nous voudrions insister ici sur les aspects cartographiques révélés dans 8 observations. C'est la cartographie qui, en venant confirmer l'impression clinique permet de diriger la ponction biopsie sur un nodule chaud.... ou froid.

Mais surtout elle présente un caractère assez particulier de la maladie:

La scintigraphie, même si elle présente, et c'est le cas le plus fréquent une fixation irrégulière, hétérogène, dessine toujours le corps thyroïde dans son ensemble sans trou radioactif. En particulier l'isthme apparaît toujours.

Ce "fer à cheval" qui se différencie de l'aspect en papillon d'un corps thyroïde normal, est plus ou moins marqué, mais il existe dans toutes les cartographies présentées, qu'elles soient prises au moment de la première consultation ou à un quelconque stade de l'évolution.

Cet aspect se superpose ainsi aux constatations cliniques ... " ce corps thyroïde reproduit de façon caricaturale et 5 ou 6 fois grossis les contours anatomiques de la thyroïde normale.... à tel point dans ses détails qu'on y distingue souvent la pyramide de l'alouette et que l'on suit les pôles supérieurs des lobes si loin qu'un examen superficiel peut les faire confondre avec les adénopathies cervicales (Chimène)

Les anticorps

La recherche d'anticorps demandée 11 fois sur 12 a été constamment positive. Dans certains cas, les résultats sont néanmoins dissociés.

- Dans 6 cas, sur 11, nous avons relevé des anticorps antithyroglobuliniques et des anticorps déviant le complément. Les goîtres évoluaient dans ces observations depuis au moins 1 an. Leur âge s'étage de 1 à 4 ans (cas n° 1 - 2 - 3 - 5 - 4 - 8). Un seul fait exception (âge du goître : 10 ans), mais seule la technique de BOYDEN détecte les anticorps antiglobuliniques faiblement positifs à 1/160è

- Dans 5 autres cas, seuls les anticorps anti-thyroglobuliniques sont présents (6 - 7 - 9 - 10 - 11) l'âge des goîtres varie de 1 à 2 ans.

Il semble intéressant de noter que les réactions à positivité les plus élevées :

- R. de précipitation interfaciale ++
- R. de précipitation en gélose +++
- BOYDEN : 1/320 000è

concerne 1 cas de Hashimoto dont le début ne datait que de quelques mois (n° 7) En effet, on pense à l'heure actuelle que la durée évolutive de l'affection joue peut être un rôle dans l'apparition des anticorps. Ainsi il ne faudrait pas compter sur eux comme moyen de diagnostic au début. L'observation n° 7 semble infirmer cette théorie. En fait si le goitre n'est apparu que depuis quelques mois, l'histologie nous révèle qu'il s'agit en réalité d'un stade de thyroïdite diffuse avec infiltration lymphoïde prédominante, donc d'un stade déjà très avancé.

L'HISTOLOGIE DANS NOS OBSERVATIONS

Dans 2 cas c'est sur un corps thyroïde entier que l'on a jugé les lésions. Pour le reste c'est le Drill qui, en ramenant une fraction de glande, a permis d'affirmer le diagnostic.

Quoiqu'il en soit les 3 éléments sont toujours retrouvés avec une prédominance de l'un ou l'autre d'entre eux suivant les coupes et le stade de la maladie.

C'est ainsi que l'infiltration lymphoplasmocytaire est très importante dans les cas n° 7 et 9. On retrouve les cellules mononucléées partout, au sein des vésicules, dans le conjonctif, dans la substance colloïde. C'est dans ces cas également que les follicules lymphoïdes sont les plus abondants. Ceci d'ailleurs - correspond dans la classification de WOOLNER à un stade avancé de la maladie (stade 4).

Les cellules de HURTLE sont particulièrement belles dans les observations 11 et 12. Ces 2 cas se superposent aux observations de Hashimoto et correspondent à un stade 3 de thyroïdite diffuse pour WOOLNER .

Dans les observations 1 - 3 - 5 - 6 et 8 on trouve des modifications épithéliales variées qui se voient au stade 2

Enfin les cas 2 - 3 - 10 correspondent à un stade terminal au point de vue histologique : fibrose et destruction épithéliale prédominante.

Un autre stade est décrit par WOOLNER, c'est celui de thyroïdite focale. Dans une partie restreinte de la glande existent quelques foyers oncocytaires entourés d'une infiltration lymphocytaire.

Parmi nos compte-rendu histologiques, 10 ont été faites sur un frag-

ment dont les dimensions n'excédaient pas $2/4$ mm. On ne peut donc savoir avec certitude s'il s'agissait à coup sûr de thyroïdite diffuse ou de thyroïdite focale.

C'est maintenant que nous voudrions discuter les cas a b c et d de notre deuxième série d'observations.

Ils vont par paire.

Les cas a et b : nous l'avons vu présentent :

- une hypothyroïdie sans participation hypothysaire,
- une fixation basse

Deux faits qui évoquent un myxoedème chez un goîtreux.

- trois diagnostics peuvent être soulevés
- un trouble de l'hormonogénèse
- un processus d'autodestruction
 - . soit par thyroïdite subaiguë
 - . soit par thyroïdite de Hashimoto

La fixation basse élimine le trouble de l'hormonogénèse. L'évolution et les signes cliniques ne cadrent pas avec le diagnostic de thyroïdite subaiguë.

Enfin nous avons trouvé des anticorps anti-thyroïdiens : dans le sérum de ces malades.

La réunion de ces éléments permet-elle de porter le diagnostic de maladie de Hashimoto malgré l'absence de confirmation histologique. C'est là un pas à franchir, nous ne pouvons que réclamer encore de nouvelles observations : ou bien elles permettront de franchir ce pas ou inversement elles préviendront ce qui serait alors un faux-pas.

Les cas c et d : sont des goîtres basodowifiés chez qui l'on découvre des anticorps

S'agit-il d'une maladie de Hashimoto avec hyperthyroïdie ou d'un basodow vrai avec anticorps ?

En faveur de cette dernière hypothèse, il faut noter que dans le cas c, les anticorps ont été demandés après administration d'Iode ¹³¹ à dose thérapeutique. L'extravasation de thyroglobuline hors des cellules lésées peut expliquer l'apparition de ces anticorps.

Mais dans le cas d c'est chirurgicalement que l'on a traité la malade. La recherche d'anticorps positive avant l'intervention, l'est restée après et au même taux de dilution...

En conséquence on serait tenté de conclure à une maladie de Hashimoto. Or ici nous possédons des documents histologiques. Ils sont formels : il s'agit dans 1 cas de goître colloïde simple, dans l'autre de goître basodowifié.

Alors ? L'histologie peut-elle avoir aussi ses défaillances ? nous pouvons bien le supposer pour le cas c : le drill peut passer à côté d'une zone de thyroïdite focale. Pour le cas d, nous disposons d'un corps thyroïde entier : nous ne pouvons à l'heure actuelle interpréter convenablement les signes immunologiques si nous ne tenons compte pour le diagnostic que des signes histologiques et réciproquement.

Evolution spontanée

La polymorphisme clinique qui apparaît à la lumière de la description de nos 12 observations, nous fait déjà présenter que chacune d'entre elles correspondait à un état clinique saisi à l'instant T d'une évolution. La maladie, et désormais tout le monde semble d'accord sur ce point, commence par un goître auquel peut s'associer des signes d'hyperthyroïdie, d'ailleurs atypique, puis le goître diminue d'importance tandis qu'apparaît plus ou moins tôt l'hypothyroïdie. Il semble actuellement certain, que, livrée à elle-même, elle aboutit au myxoedème, voire même au coma myxoedémateux (n° 12). Il n'est pour s'en convaincre que de rappeler la statistique de WOOLNER et de MAC CONAHEY portant sur le résultat de thyroïdectomies partielles de Hashimoto.

Sur 20 thyroïdectomies unilatérales pour thyroïdites diffuses à lésions épithéliales diverses : 19 myxoedèmes soit 90 %.

Dans la catégorie : "thyroïdite diffuse à lésions métaplasiques" sur 7 thyroïdectomies unilatérales : 4 myxoedèmes seulement. C'est un stade moins avancé de maladie.

Tout milite en fait pour établir de façon certaine cette succession dans le temps : le métabolisme de base, qui élevé au début, s'effondre au stade terminal, la fixation de l'iode radioactif, très variable, qui tend tout de même à se normaliser puis à s'annuler. Le taux des anticorps, qui s'accroît au cours de l'évolution. Enfin le caractère dégénératif des lésions histologiques qui ont pu être classées avec tant de précision.

Quel serait alors le primum movens de l'affection. ? Cette question est actuellement très controversée. L'étiopathogénie de la maladie a donné lieu en effet à des interprétations innombrables que nous ne pouvons toutes analyser ici. Ce n'est d'ailleurs pas le but de notre étude. Aussi ne ferons nous qu'en relater quelques unes qui ont amené à proposer un traitement qui s'avère efficace.

On assiste dans cette maladie à l'apparition d'auto-anticorps. Seraient-ils le point de départ de la maladie ? Il ne semble pas puisque ceux-ci peuvent manquer au tout début de l'évolution, puisque leur taux n'est pas proportionnel à l'intensité des signes cliniques puisqu'ils peuvent disparaître après la thyroïdectomie, puisqu'enfin ils sont présent dans d'autres affections thyroïdiennes qui ne sont pas des maladies de Hashimoto (Mr. DONIACH)(observations c et d).

Il y aurait donc un autre facteur

Nous avons signalé deux angines, un ulcus duodenal, des troubles de la ménopause, de graves soucis familiaux. D'autres ont décrits des maladies de Hashimoto faisant suite à des maladies virales (orillon - Mrs. DONIACH-DECOURT).

Il faut ajouter que tous les individus ne réagissent pas de la même façon en face de l'induction immunologique. Il faut qu'ils soient "doués" de l'ap-

titude à produire en grande quantité de tels anticorps" (REJOHLER). l'hérédité interviendrait ici.

C'est ainsi que HALL, SAXENA et OWEN publient en 1962 une étude portant sur le caractère héréditaire de la production d'anticorps.

35 parents de 19 malades porteurs d'un goître de Hashimoto sont tour à tour explorés.

20 présentaient des anticorps antithyroglobuliniques et anti-cellulaires.

13 des résultats dissociés. Les anticorps antithyroglobuliniques seuls sont trouvés dans 10 cas, les anticorps déviant le complément dans 3 cas.

13 d'entre eux avaient une atteinte thyroïdienne qui n'est pas précisée.

Tout laisse à penser que ces anticorps sont plus le témoin que la cause de la maladie. Il semble que ce soit l'issue de thyroglobuline induite par un facteur déclenchant variable qui fait apparaître certains anticorps qui alors entretiendraient l'affection.

On conçoit dès lors une possibilité thérapeutique :

- corticoïde anti-inflammatoire pour stopper cette dégénérescence auto-entretenu par les auto-anticorps.
- extrait thyroïdien pour lutter contre l'hypothyroïdie et freiner une éventuelle hyperproduction de T.S.H.

Evolution sans traitement

Dans l'ensemble nos malades ont bien réagi au traitement, on a vu le goître diminuer et disparaître, les signes fonctionnels d'accompagnement se stabiliser puis régresser, l'état endocrinien revenir à la normale.

Néanmoins nous ne pouvons aller jusqu'à parler de guérison pour plusieurs raisons.

- 5 malades ont été perdus de vue soit qu'elles nous aient été adressées par un confrère, soit qu'on ne les ait pas revues en consultations.

L'une d'entre elle est morte au cours d'un coma myxoedémateux. Il est remarquable de constater qu'elle avait bien réagi au traitement spécifique et que ce sont les complications respiratoires qui ont entraîné l'issue fatale.

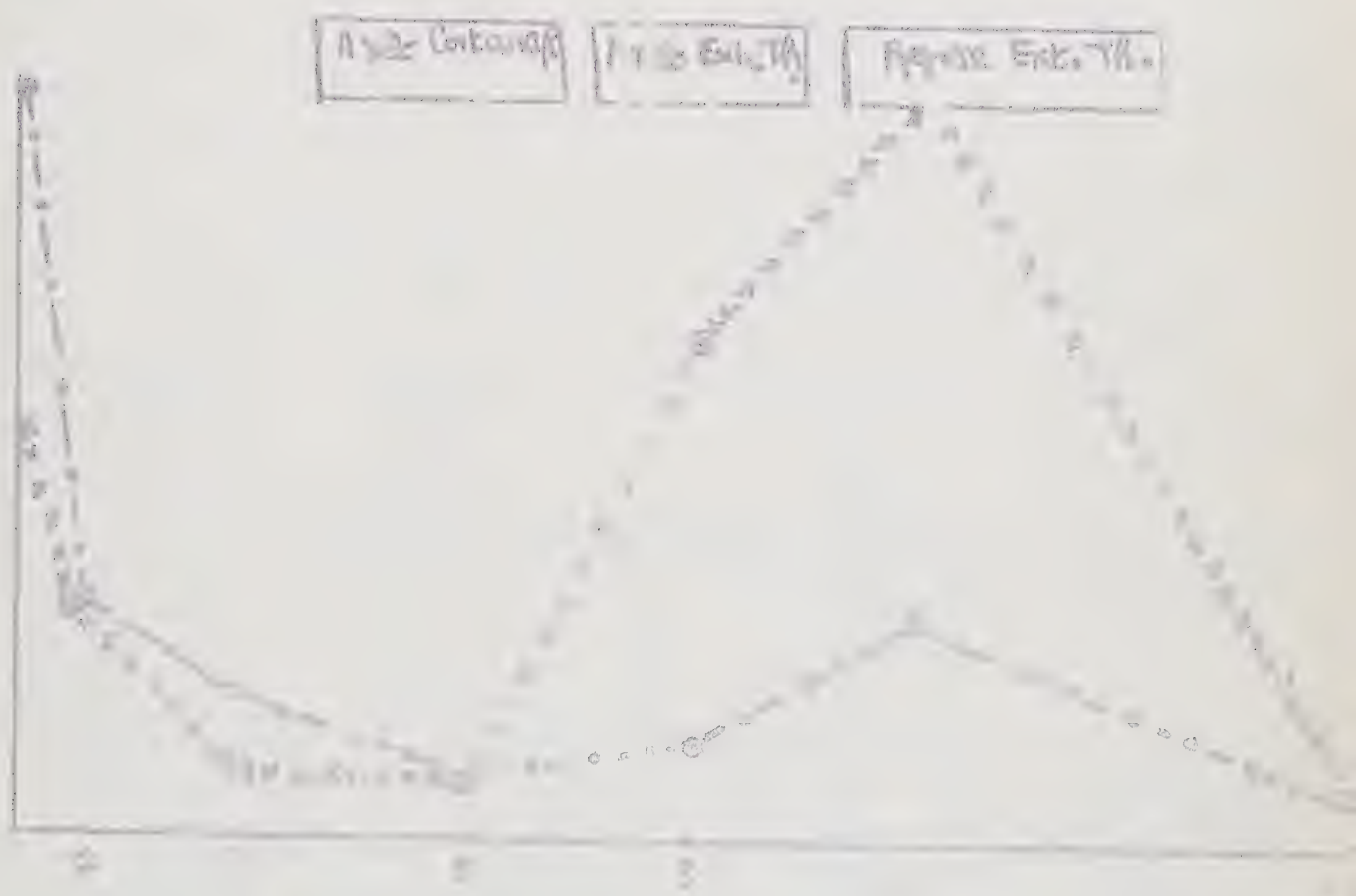
Le cas n° 11 a du subir une thyroïdectomie. Les résultats sont plus faussés.

C'est donc sur 5 malades seulement que nous pouvons juger des effets de la thérapeutique.

Ce petit nombre suffit à mettre en évidence le fait suivant : l'arrêt du traitement entraîne une reprise évolutive. Ce fait est illustré par les observations 2 et 10. Dès l'arrêt du cortancyl et de l'extrait thyroïdien le goître augmente à nouveau de volume, les signes fonctionnels (signes d'hypothyroïdie compris) réapparaissent.

Nous avons résumé cette évolution ~~sans~~ traitement dans 2 tableaux et 2 courbes.

Cas 42-10



- - - Goitre.
 ——— Signes Fonctionnels

Evolution de Goitre et des signes
fonctionnels au cours du Traitement

Evolution sous traitement

Cas n°3

Date	Goitre	Signes Fonctionnels	Citoyen	Et Rptid	Ex - On / Bin
3-5-60	Gros goitre nodulaire	Dysphagie - Dysphnie	x	x	Autopsie = 100%
8-5-60	2/3 Nodulaire avec lobe D	Amélioration nette	x	x	Autopsie = 100%
22-6-60	C.T. palpable # 40gr	RAS	Améli.	Améli.	Autopsie = 100%
13-7-60	Volume	RAS	Améli.	Refus	
10-8-60	Lobe G →	Refus de S. fonctionnel	Améli.	x	
24-8-60	Accroissement du volume initial	x	Améli.	x	
7-9-60	2 Nœuds # 70gr	RAS	x	x	
30-1-61	C.T. presque normal	RAS	x	x	2 ^{ème} ex - 100%
3-11-61	C.T. à peine palpable	RAS	Améli.	Améli.	Remise en question
14-5-61	Volume # 80gr	Dysphagie - Dysphnie	Refus	Refus	Autopsie = 100%
22-6-61	Volume	Dysphagie	x	x	
11-10-61	C.T. Normal	0	x	x	
21-3-62	C.T. Normal	RAS	Améli.	Améli.	Autopsie =
9-5-62	Volume # 80gr	RAS	Refus	Améli.	Autopsie = 100%
11-7-62	Volume C.T. palpable	RAS	x	Améli.	
3-10-62	C.T. non palpable	RAS	x	Améli.	

CONCLUSIONS

Nous avons observé 12 sujets atteints de maladie de Hashimoto. Pour chacun d'entre eux, les éléments cliniques, biologiques, immunologiques et histologiques du diagnostic ont été recueillis et l'étude évolutive a pu être menée dans 6 cas. Nous avons adjoint à ces observations 4 cas qui illustrent les difficultés du diagnostic : 2 cas douteux, 2 cas marginaux.

En ce qui concerne le terrain sur lequel apparaît la maladie et l'existence de facteurs déclenchants éventuels, nos constatations rejoignent celles faites par de très nombreux auteurs : affection féminine avec caractère familial peu fréquent. Le rôle des facteurs psychiques, des traitements hormonaux, des affections pharyngo-laryngées ne sont pas plus fréquentes ni plus démonstratives dans notre série que dans le reste de la littérature.

En ce qui concerne la clinique, il nous a semblé, contrairement à l'opinion d'autres auteurs que le goître de la maladie de Hashimoto n'a pas la latence fonctionnelle quasi absolue qu'on veut bien lui accorder. Nous avons constaté avec une grande fréquence une raucité de la voix, coïncidant avec l'apparition ou l'augmentation de volume de la masse cervicale. De façon plus rare, une dyspnée et une gêne à la déglutition se sont associées à ce symptôme. Par ailleurs, en ce qui concerne les caractères du goître lui-même et l'expression clinique de la fonction thyroïdienne nos constatations se superposent à celles des autres auteurs.

L'exploration biologique a été plus précisément dirigée sur les modifications de la fixation de l'iode radioactif et l'aspect cartographique de celle-ci

Si le pourcentage de fixation est des plus variables, l'aspect du scintillogramme thyroïdien nous a paru apporter un élément nouveau et peut être assez caractéristique de la maladie de Hashimoto. Même s'il présente, et c'est le cas le plus fréquent, une fixation irrégulière, il dessine toujours le corps thyroïde dans son ensemble, sans "trou" radioactif.

La fixation se fait dans la totalité du parenchyme, à tel point que l'isthme en particulier apparaît toujours. Ce fait assez particulier peut séparer la maladie de Hashimoto des autres gros goîtres à fixation irrégulière.

Du point de vue immunologique, les réactions d'anticorps au taux de dilution le plus élevé ont été observées chez une malade dont le goitre n'était apparu que depuis quelques mois, ce qui est contraire aux données classiques.

En fait l'histologie révélait une thyroïdite à un stade déjà très avancé et nous nous sommes demandé s'il ne s'agissait pas là d'une évolution aiguë de la maladie. Deux cas de goîtres basodowiens ou secondairement basodowifiés avec présence d'anticorps dans le sérum font discuter la valeur respective de l'immunologie et de l'histologie dans l'établissement du diagnostic.

L'histologie reste, en définitive, le seul élément stable dans la discussion. Les lésions sont actuellement bien connues, elle s'ordonnent en quelques aspects bien tranchés, ou l'on peut être discerner une séquence évolutive.

L'évolution semble en effet se faire en plusieurs phases dont l'ultime serait histologiquement une sclérose complète de la glande et cliniquement une hypothyroïdie .

Les tentatives thérapeutiques actuelles (cortancyl - extrait thyroïdien) ont pu donner à différents auteurs l'espoir d'une guérison vraie. Nos propres observations tendent, surtout lorsqu'on suit les malades pendant un temps assez long, à donner l'impression d'une stabilisation plus qu'une guérison. A deux reprises, nous avons en effet assisté à des rechutes successives, toutes les fois que le traitement était interrompu. Sans contester les effets bénéfiques de l'association corticoïde-opothérapie-thyroïdienne, nous nous permettons

Vu le Président de Thèse

Vu le Doyen de la Faculté

Professeur LAMY

Professeur L. BINET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

-OWEN -J; Chir. End. and Méta. - 1958-18-1015-1023
 -PULVERTAFT -DONIACH -ROITT -HUDSON - Lancet 1959-2-214
 -ROITT -DONIACH - Proceedings Roy- Soc. Med. 1957 -50-958
 -ROITT -DONIACH - Lancet 1958 -2-1027-1033
 -ROITT & DONIACH - CAMPBELL - Biochem. J. 1958 -69-248-256
 -ROSE -WITEBSKY - Immunol. 1955 -75-282-290
 -ROSE -WITEBSKY -J. Immunol. 1959 -83-34-40
 -SORS - Problème actuel End. et Nutri. 1959 Lxp. Scien. p.51
 -STUART -ALLAN -Lancet 1958 n°7028 p.1204
 -TUBIANA - Problèmes actuels d'End. - Lxp. Scien. 1959 p. 71
 -VIGNALOU -LE MARÉCHAL - Sem. des Hôp. Paris 1956 -3242966
 -VIGNALOU -COLNUT -BETILAUX - Press. Med. 1959 -67-981-984
 -WITEBSKY -ROSE - J. Immuno. Mars 1956 p;417
 -WITEBSKY -ROSE -SHULMAN - Lancet Av. 1958 p.808
 -WITEBSKY -ROSE - J. Immuno. Juin 1956 p. 408
 -WITEBSKY -SHULMAN -ROSE J; lab. clin. med. USA 1960 Vol. 25 n°6 p.733



**AGEMP
POLYCOPIE**

8, rue Dante
PARIS - V°

Téléphone : ODÉon 58-90